

FACULTÉ MIXTE
D E
MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE

N^o 10

L'ANEMIE A ANKYLOSTOMES

Pathogénie - Traitement

T H E S E

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine
Générale et Coloniale et de Pharmacie de Marseille

par

Robert FABRE-TESTE

Né le 25 mars 1924 à Lorient (Morbihan)

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire.

Diplômé de Médecine Tropicale

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

Examineurs de la Thèse	{	OLMER	{	Président
		PIERI		Assesseurs
		RECORDIER		
		RANQUE		

M. LECONTE, Imprimeur-Editeur
98, COURS LIEUTAUD
MARSEILLE
— 1950 —

L'ANEMIE A ANKYLOSTOMES

Pathogénie - Traitement

FACULTÉ MIXTE
D E
MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE

N^o

L'ANÉMIE A ANKYLOSTOMES

Pathogénie - Traitement

THESE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine
Générale et Coloniale et de Pharmacie de Marseille

par

Robert FABRE-TESTE

Né le 25 mars 1924 à Lorient (Morbihan)

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire.

Diplômé de Médecine Tropicale

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

Examineurs
de la Thèse

OLMER

PIERI

RECORDIER

RANQUE

Président

Assesseurs

M. LECONTE, Imprimeur-Editeur

98, COURS LIEUTAUD

MARSEILLE

— 1950 —

PERSONNEL DE LA FACULTE MIXTE

DE

MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Doyen : L. CORNIL

Assesseur : J. MORIN

Doyen honoraire : L. IMBERT

Professeurs honoraires : MM.

GAUJOUX, AUBARET, AUDIBERT, JOYEUX, OLMER, ROCHE GABRIEL,

Chargé de Cours Honoraire : M. TIAN

Secrétaire : J. COMTE

Bibliothécaire : M^{lle} PERRIN



Professeurs

Anatomie	CORNIL
Anatomie Pathologique et Médecine Expérimentale	POURSINES
Bactériologie et pathologie générale	RIMATTEI
Chimie Analytique et Hydrologie	DERRIEN
Chimie Médicale	FIOLLE
Clinique Chirurgicale	MOIROUD
Clinique Chirurgicale et Orthopédie	SALMON
Clinique Chirurgicale Thérapeutique et Chirurgie expérimentale	DE VERNEJOUL
Clinique Exotique	HECKENROTH
Clinique des Maladies Nerveuses	ROGER
Clinique Médicale	MATTEI
Clinique Médicale	POINSO
Clinique Médicale Thérapeutique	J. OLMER
Clinique des Maladies des Voies digestives et de la Nutrition	MONGES
Clinique Médicale Infantile	GIRAUD
Clinique Obstétricale et Gynécologique	VAYSSIÈRE
Clinique Ophtalmologique	JAYLE
Clinique Oto-Rhino-Laryngologique	BREMOND
Clinique Urologique	CHAUVIN
Histoire Naturelle	BALANSARD
Histologie	ROMIEU
Hygiène et médecine préventive	VIOLLE
Médecine Légale	MOSINGER
Parasitologie	SAUTET
Pathologie Chirurgicale	CARCASSONNE
Pharmacodynamie et Matière Médicale	MERCIER
Pharmacie	VIGNOLI
Pharmacie Galénique	DELPHAUT
Physiologie	MORIN
Physique	DUBOULOZ
Stomatologie	BELTRAMI
Professeur sans chaire	ARNOUX
Professeur sans chaire	PIERI

Chargés de Cours

Clinique de la Tuberculose
Clinique Dermatologique CHARPY

Agrégés libres

MM. AUDIER
BERTHIER
BRAHIC
CHOSSON
DOR

MM. FIGARELLA
IMBERT
PAILLAS
RECORDIER

Agrégés en exercice

MM. BERNARD
GRANJON
GRISOLI
HENRY
JOUVE
LAMY
LAVAL

MM. LENA
MONGES Henri
OURGAUD
PAOLI
RAYBAUD
VAGUE

Maîtres de Conférences

MM. ARNOUX
DONNET
DUMAZERT
GASTAUT
MOURGUE

MM. OLLIVIER
PELLISSIER
PICARD
RANQUE
ROUX

Chargés des fonctions d'Agrégés

Pharmaco-dynamie et matière médicale J. MERCIER

A MES PARENTS

A MA FEMME

A MA FILLE

AUX MIENS ET A TOUS MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN OLMER

• Nous le remercions du grand hon-
neur qu'il nous fait en présidant
cette thèse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J. PIERI

A MONSIEUR LE PROFESSEUR RECORDIER

A MONSIEUR LE PROFESSEUR RANQUE

AU MEDECIN-COMMANDANT RAOULT

Qui nous a dirigé dans le choix
et la mise au point de ce travail,

A MES MAITRES DES HOPITAUX ET DES FACULTES
DE HANOI, DE LYON, DE MARSEILLE

A MES AMIS
DE L'ECOLE DU SERVICE DE SANTE DE HANOI

A MES CAMARADES
DE L'ECOLE DU SERVICE DE SANTE DE LYON

Introduction

L'ankylostome tient une place de choix parmi les helminthes en raison des nombreux désordres organiques qu'il provoque. Désordres parmi lesquels l'anémie est très importante à considérer.

Cette anémie, au point de vue clinique, est facile à reconnaître. L'hématologie nous donne aussi des renseignements faciles à interpréter. Mais c'est sur le mécanisme pathogénique de sa production que les auteurs ne sont pas d'accord.

Devant la diversité des opinions émises, il nous a semblé utile d'en faire une revue d'ensemble pour déterminer l'importance de chacun des mécanismes.

C'est même cette divergence d'idées qui nous indique, que contrairement à l'opinion émise le plus couramment : il n'y a pas « une » mais en réalité « des » anémies à ankylostomes.

Après avoir étudié rapidement dans son ensemble l'ankylostomiase nous nous attacherons plus particulièrement à l'anémie : à ses aspects cliniques, à ses figures sanguines et médullaires.

Nous verrons les explications pathogéniques qui en ont été fournies. Et chemin faisant nous pourrions ainsi mettre en évidence le fait suivant : l'ankylostome n'est pas par lui-même un facteur important et immédiat d'anémie ; nous verrons que des porteurs d'ankylostomes restent sains et ne présentent aucun trouble cliniquement décelable, que d'autres font une anémie légère et que d'autres enfin sont atteints d'une anémie grave et parfois mortelle.

Ces différences ne venant pas, comme le pensent les classiques, ou du nombre de vers, ou du temps d'infestation plus ou moins long, mais des différences individuelles de ces porteurs d'ankylostomes.

Nous envisagerons alors le rôle capital que joue dans la genèse de cette anémie la notion de carence, que cette carence soit exogène d'apport alimentaire, qu'elle soit endogène par viciation des métabolismes, ou que ce soit une entéro-carence liée à un mauvais fonctionnement du tractus intestinal.

Nous verrons encore le rôle au moins aussi important que jouent les maladies surajoutées si fréquentes dans les régions tropicales : paludisme, dysenterie et autres parasitoses.

Tout cela ne laissera qu'une petite place à l'ankylostome lui-même qui jouera le plus souvent un rôle d'appoint : de révélation d'une anémie latente qui ne demandait qu'à se manifester, ou d'aggravation d'une anémie déjà en marche.

Michaël Gelfand a créé un cadre pour ces anémies à ankylostomes. Il y en a deux sortes :

1° L'anémie à ankylostomes pure : elle est de peu d'importance. C'est la forme la plus souvent rencontrée chez le blanc et, toutes proportions gardées, beaucoup moins fréquemment chez l'indigène.

2° Et l'anémie à ankylostomes « compliquée » : qui est au total la plus communément rencontrée, où l'ankylostome ne joue en réalité que le rôle de facteur secondaire ; le terrain ayant été tout préparé par une autre cause : carence ou infection surajoutée. Il devient alors singulièrement difficile de faire dans les signes rencontrés, la part qui revient à l'ankylostome.

Nous verrons, enfin, les conséquences thérapeutiques qui découlent de ces notions.

Généralités

L'ankylostomiase est une parasitose extrêmement répandue. Elle a une importance sociale considérable.

GEOGRAPHIE

Son aire géographique touche les pays tempérés et les zones équatoriales et tropicales.

En Europe, l'ankylostome ne trouve de conditions favorables à son développement qu'en des points très limités : tout le monde connaît son existence dans les mines et dans les tunnels (percement du Saint-Gothard).

Par contre, le climat tropical lui permet une extension tout à fait extraordinaire : Vogel et Riou nous montrent, en 1937, qu'il est présent dans toutes les possessions françaises d'outre-mer.

	Nombre de selles examinées	présentant Nombre de selles des ankylostomes
Dakar.....	3.672	255
Sénégal.....	1.553	99
Soudan.....	468	20
Niger.....	263	42
Côte d'Ivoire	911	276
Dahomey	2.401	345
Guinée	2.510	405
Togo	23.543	2.865
A. E. F.	35.653	8.374
Cameroun	52.018	25.033
Madagascar	44.328	965
Indochine	17.335	4.664
Nouvelle-Calédonie ...	1.420	254
Nouvelles-Hébrides ...	170	41
Guadeloupe	737	295
Martinique	3.221	300

L'ankylostomiase se rencontre aussi aux Indes, dans les possessions anglaises d'Afrique, en Egypte, dans les Trois Amériques : aux Etats-Unis plusieurs Etats sont touchés, à Porto-Rico, au Brésil. Elle est aussi constatée au Congo Belge, dans l'archipel Malais et en Chine.

La dispersion géographique de l'ankylostomiase nous explique pourquoi elle a été peu étudiée par les auteurs de la métropole. Les travaux français sont presque tous faits par des médecins coloniaux, mais ce sont surtout les auteurs étrangers qui se sont attachés à cette question, que nous étudierons principalement dans son cadre tropical.

LE PARASITE

Les ankylosomes sont des Nématodes du genre *Ankylostoma*.

L'homme est touché par deux espèces principales que l'on reconnaît à leurs différences morphologiques :

dans les pays tempérés : *Ankylostoma duodénale*,
et dans les zones tropicales : *Necator americanus*.

Ces derniers ayant l'aire la plus vaste, est donc de beaucoup le plus communément rencontré.

Description morphologique des vers.

Les deux espèces n'ont que des différences de détails. Ce sont des vers d'un blanc rosé, de 18 à 20 millimètres de long et de 1/2 millimètre de diamètre. La femelle est plus longue que le mâle.

À l'extrémité antérieure : capsule buccale qui s'ouvre obliquement sur la face dorsale. Cette bouche présente des crochets (*Ankylostome*) ou des plaques tranchantes (*Necator*).

L'extrémité postérieure est arrondie chez la femelle du *Necator* et a une pointe chez celle de l'*Ankylostome*.

Chez les mâles, cette extrémité postérieure présente des bourses caudales : sortes de renflements chitineux en forme de cloche fendue du côté antérieur. Il existe des prolongements ou « côtes » venant de la zone sous-cuticulaire et formant squelette.

Ces côtes postérieures sont trifurquées chez l'*Ankylostome* mâle et bifurquées chez le *Necator* mâle.

Cycle de reproduction

Ces vers, qui vivent dans le grêle, semblent pouvoir réduire l'oxyhémoglobine et trouver dans le sang l'oxygène dont ils ont besoin.

La femelle fécondée pond dans l'intestin des œufs qui passent dans les fèces : œufs non embryonnés mais dont la division est commencée (on peut voir 2 à 4 blastomères en grelot).

Les œufs de *Necator* ont 70 μ de long sur 45 μ de large. Ceux de l'*Ankylostome*, 60 μ sur 40 μ . Mais il y a de fréquentes variations de taille.

Pour le développement ultérieur de ces œufs, tout dépend

de l'endroit où se trouvent déposées les fécès : si l'œuf est dans un milieu acide ou trop pauvre en oxygène, il ne se développe pas ou mal. Mais dans le sable, ou mieux, dans l'humus, il se développe bien. Il faut, de plus, un certain degré d'humidité.

Il sort de l'œuf une larve rhabditoïde (à double renflement pharyngé). Elle vit dans la terre, y faisant de faibles migrations, après le troisième jour elle mue et donne une larve strongyloïde à pharynx simple vivant aussi dans la terre. Puis celle-ci s'enkyste et c'est la forme infestante. Il faut alors la présence de l'homme pour que le cycle continue.

Ces larves passent à travers la peau (Loos, au Caire), elles abandonnent leur enveloppe protectrice, gagnent alors par la circulation droite le poumon, elles traversent la paroi des alvéoles, remontent la trachée, puis descendent par l'œsophage et l'estomac jusqu'à la région duodéno--jéjunale où vivent les adultes.

La peau est le lieu le plus commun de pénétration des larves : peau des pieds nus dans les régions tropicales, mains des mineurs en Europe.

La pénétration est beaucoup moins fréquente par la bouche et le tube digestif (crudités souillées de terre infectée par les larves ou géophagie).

Les répercussions pathologiques de l'ankylostome

Alors que les autres parasites intestinaux attirent l'attention par une symptomatologie purement intestinale (diarrhées, alternatives de diarrhées et de constipation, anorexie, coliques, syndromes gastriques) ou par des troubles réflexes (convulsions chez les enfants, prurits divers), l'ankylostome, lui, se cache souvent derrière un tableau clinique beaucoup plus complexe.

Dans l'immense majorité des cas : l'ankylostomiase n'est pas grave par elle-même et c'est seulement en de rares occasions que la mort survient, due à l'anémie.

Signes subjectifs.

Ils sont nombreux : lassitude, douleurs abdominales, dyspepsie.

La dyspepsie est due à l'irritation du grêle par la présence des ankylostomes. On note : des flatulences, des douleurs après les repas, des diarrhées et des douleurs abdominales vagues.

L'appétit est variable selon les auteurs : au début : accru et même dévorant, pour d'autres, il ne change pas. Dans les cas sévères, il y aurait de l'anorexie. On a signalé des perversions du goût.

Chez l'Européen ayant des ankylostomes sous les tropiques, ce sont ces signes d'irritation qui sont vus plus souvent que l'anémie.

Signes objectifs.

On a souvent constaté de la fièvre ; cette température est habituellement légère et de courte durée. Dans la plupart des cas, elle doit être attribuée à une autre cause que le vers lui-même ou à l'anémie. Certains auteurs ont voulu attribuer à une toxine.

On peut aussi noter des œdèmes malléolaires et dans la partie basse des membres inférieurs. Rarement ailleurs.

Mais le signe important est l'anémie.

L'ANÉMIE

C'est sur elle que l'on trouve le plus grand nombre de travaux, encore que, pour des auteurs comme Peu-Duvallon : « Les symptômes anémiques doivent être mis à un rang plus

modeste que celui qu'ils occupent dans les descriptions habituelles ».

Nous allons d'abord étudier son aspect clinique, puis les résultats fournis par les hémogrammes, les médullogrammes et d'autres examens de laboratoire.

Clinique.

Dans sa forme la plus courante, c'est une anémie très légère : elle n'inquiète que les Européens, les indigènes, eux, ne s'en occupent pas et ne sont vus que lorsque les troubles anémiques sont suffisamment graves pour attirer leur attention.

On note d'abord, évidemment, la pâleur de la peau et des muqueuses, et bien souvent c'est là que s'arrête le tableau.

Les anémies graves sont autrement riches en signes : en dehors de la pâleur blafarde des conjonctives et des muqueuses, on voit des œdèmes : aspect qui a porté des auteurs à en faire une anémie biernérienne.

Cette anémie a des répercussions fonctionnelles : très fréquemment, les malades présentent des signes d'atteinte cardiaque. Ce seront parfois des troubles légers : palpitations, vertiges, douleurs précordiales : c'est le « mal-cœur » des Antillais. D'autres fois, il y aura aussi de la dyspnée d'effort et l'on pourra voir un tableau d'asystolie droite.

La radiographie montre très souvent une augmentation notable de l'aire cardiaque pouvant parfois atteindre des dimensions considérables.

Ces atteintes cardiaques peuvent poser de difficiles problèmes ; c'est alors la notion d'anémie concomitante qui éclaire le diagnostic.

L'auscultation révèle les fameux souffles anémiques classiquement anorganiques, mais que l'on tend maintenant à regarder comme fonctionnels : orificiels : dus à l'atonie du muscle cardiaque.

En effet, les travaux de Landry et Nasser, de Bouchut et Froment ont montré que l'anémie provoquait, à parir de l'abaissement du taux de l'hémoglobine au-dessous de 50 %, une véritable anoxhémie tissulaire, source d'une mauvaise nutrition de la fibre myocardique.

De plus, un mécanisme compensateur à cette chute de l'hémoglobine entraîne une augmentation considérable du débit cardiaque : cet effort amène une hypertrophie progressive.

Ces souffles disparaissent quand, l'anémie corrigée, le cœur reprend un volume et un tonus normaux.

Le foie souffre aussi de cette anoxhémie : il est hypertrophié : tantôt indolore, tantôt douloureux quand s'ajoute une stase mécanique due à la défaillance cardiaque droite.

Un examen anatomo-pathologique chez un malade de Bergeret, à Dakar, a montré : « Hépatite dégénérative par anoxhémie ».

Nous verrons, plus tard, à quelle cause exacte il faut rapporter les œdèmes que l'on rencontre aussi dans les cas graves d'ankylostomiasse avec anémie.

Hématologie.

Les examens sanguins nous montrent que l'anémie dans les cas purs est hypochrome : la valeur globulaire est inférieure à l'unité, et microcytaire.

Le taux de l'hémoglobine peut descendre souvent très bas : aux environs de 20 à 30 %. C'est l'hémoglobine qui baisse d'abord la première, elle est suivie par la chute des globules rouges qui, dans les cas graves, peuvent tomber jusqu'à 1 million.

Souvent, on rencontre de l'anisocytose, de la poïkilocytose et de la polychromatophilie.

Bergeret n'a jamais rencontré d'hématies nucléées. Broc et Calo non plus. Pour d'autres auteurs : il y aurait de nombreuses hématies nucléées et l'on pourrait rencontrer toutes les formes : normoblastes, microblastes, mégalo-blastes. Mauric, au Liban, a trouvé des éléments jeunes.

La vitesse de sédimentation est souvent accélérée (Timpano), le temps de coagulation diminué, de même la résistance globulaire serait souvent abaissée. Les plaquettes seraient diminuées. Les globules blancs, en dehors des éosinophiles que nous étudierons à part, sont, ou normaux, ou modifiés : il y aurait souvent une baisse des neutrophiles.

Jolly a trouvé dans des anémies gravissimes, un aspect aplastique, biernérien : 1 million ou moins de globules rouges, une valeur globulaire normale ou légèrement augmentée, une absence d'hématies nucléées, une baisse des polynéutro, des troubles de la coagulation (absence ou irrétractilité du caillot).

Pour Stransky et Quintos, l'anémie évolue en trois phases :

a) Un stade où l'anémie est compensée et n'est décelable que par une réticulocytose élevée accompagnée d'une forte éosinophilie ;

: b) Un stade où l'anémie est évidente entre 3.500.000 et 1.000.000 de GR, anémie essentiellement hypochrome et microcytique ;

c) Un troisième stade, où l'anémie deviendrait de plus

en plus sévère et où la chute de l'activité érythropoïétique, granulopoïétique et thrombopoïétique aboutit peu à peu à l'aplasie totale.

Mauric, lui, trouve qu'elle est très variable : 3.000.000 de GR dans un tiers des cas, entre 2 et 3.000.000 dans un autre tiers, et moins de 2.000.000 dans le dernier tiers, avec poikylocytose, anisocytose, polychromatophilie.

Dans 65 % des cas, l'anémie est hypochrome, dans 35 % normochrome. Jamais il n'a constaté d'hyperchromie.

Pour les GB : 60 % d'Hyperleucocytose ; dans 25 % des cas, taux normal ; dans 15 % : Leucopénie, autour de 2 à 3.000 GB.

La bilirubinémie est normale et ceci est très important.

De très nombreux auteurs étrangers : Gelfand, en Afrique, Napier, Heilig, aux Indes, Azmy Pacha, en Egypte, Cruz, au Brésil, la Commission américaine de Porto-Rico, pour ne citer que les principaux, s'accordent à faire : hypochrome et microcytaire, l'anémie de l'ankylostome.

LA CHLORHYDRIE GASTRIQUE est très variable selon les malades. Heilig et Visweswar, sur trente-sept malades, ont vu que sept (19 %) étaient achlorhydriques à l'entrée ; 10 (27 %) étaient hypochlorhydriques ; 11 (30 %) étaient normaux, et 9 (24 %) étaient hyperchlorhydriques. Ils avaient tous une anémie à ankylostomes sans affection surajoutée.

L'EOSINOPHILIE est intéressante à étudier. Beaucoup d'auteurs ont sur elle des vues tout à fait différentes.

Il nous semble que nous devons nous rapporter, pour ce sujet, aux travaux de Lavier et Brumpt. Travaux qui ont une valeur véritablement expérimentale, puisqu'ils ont été faits chez des malades atteints de polyglobulie et chez lesquels l'ankylostome était administré comme une thérapeutique héroïque.

La littérature concernant l'éosinophilie dans l'ankylostomose est considérable. C'est à cette occasion, en effet, que fut signalée pour la première fois l'éosinophilie d'origine parasitaire (Muller et Rieder). On s'aperçut vite que, d'une part, elle est très variable et que, parfois, elle faisait totalement défaut et, d'autre part, qu'il s'agissait d'une réaction générale dans les helminthiases.

Il faut noter l'importance du facteur chronologique en ce qui concerne le taux d'éosinophiles.

Il y a une latence de 20 jours environ, avant l'apparition des éosinophiles, leur maximum est atteint vers la fin du troisième mois, suivi d'une chute rapide ensuite qui se ralentit au cours du cinquième mois et devient insensible à partir du sixième mois.

Le maximum peut être très élevé : 31.824 éosino, soit plus de 66 % pour 47.000 GB, par exemple dans un cas.

Ehrlich en a même rapporté un cas de 72 %.

Les médicaments ont une influence sur cette évolution typique. Le premier effet des anthelminthiques est de faire monter le taux des éosino qui ne baisse qu'après un certain intervalle de temps.

Les réinfestations (ces considérations ont été étudiées au cours du traitement de polyglobulies par l'ankylostomose) n'amènent pas de remontée des éosino, ou d'une façon quasi-nulle. Il y a donc accoutumance de l'organisme au facteur éosinophilogène : on pourra donc bien parler d'éosinophilie « en coup d'archet ».

On pourrait objecter que ces observations sont non-valables, car il s'agit de polyglobuliques à moelle malade, mais on doit remarquer (disent les auteurs), que l'on note la même accoutumance et la même chute progressive avec le temps de l'éosinophilie chez les mineurs constamment soumis à réinfestation.

L'éosinophilie sanguine n'a pas la simplicité qu'on semble lui avoir prêté, mais son expression est déterminée par un jeu complexe de facteurs qui interfèrent et sont parfois antagonistes.

Peu après la pénétration du parasite dans l'organisme, on assiste à l'apparition d'une hyperleucocytose, puis les éosino apparaissent et leur nombre augmente beaucoup plus que ceux des neutrophiles.

Cette éosinophilie n'a pas le caractère statique qu'on lui prête souvent, ce n'est pas un chiffre qui doit l'exprimer, mais toute une série de chiffres, en fait : une courbe.

Elle est donc d'abord soumise au facteur « temps ».

Il y a ensuite le phénomène « disparition de l'hyperéosinophilie ». En effet, quand le parasite est expulsé spontanément, l'hyperéosinophilie persiste en général en diminuant lentement, parfois même fort longtemps avant de s'annuler.

Il y a, de plus, des facteurs extrinsèques : intervention d'un épisode morbide intercurrent : observation de Leichens-tern-Warburg : une pneumonie a amené une baisse brutale des éosinophiles ; observation de Boycott : même action d'une infection indéterminée. On a noté plusieurs fois des taux d'éosinophilie au-dessous de la normale chez des ankylostomoses ayant une très forte anémie (Aschford, King, Boycott, Jolly). On interprète généralement ce fait par une aplasie de la moelle épuisée par l'érythropoïèse. Mais cette explication ne semble pas valable, car dans les observations, il s'agit toujours de parasitisme très ancien et nous savons que tout normalement le taux d'éosinophiles baisse au cours de l'évolution.

L'action de la médication est très nette et constante sur l'évolution de l'éosinophilie : au début, augmentation du taux, puis chute plus accélérée que dans l'évolution normale : cela s'observe à condition que la médication ait été active.

Après l'expulsion totale du parasite par le traitement, le retour à la normale de l'éosinophilie se fait lentement et progressivement, comme dans l'expulsion spontanée.

Au point de vue réinfection, on voit une nouvelle réaction éosinophilique, mais extrêmement faible et en tout cas hors de proportion avec la différence des doses : le taux d'éosinophiles est bien au-dessous de ce que l'on pourrait attendre.

: Les diverses infestations éosinophilogènes successives ne sont pas indépendantes mais réagissent l'une sur l'autre. Le taux de l'éosinophilie ne traduira pas l'addition de générations indépendantes, mais une intégration réelle de toutes ces générations.

Medullogrammes.

Nous allons maintenant étudier les médullogrammes : ce sont eux qui ont le plus contribué à éclaircir la pathogénie de l'ankylostomiase.

En effet, avant la pratique de la ponction sternale, des auteurs, se basant seulement sur l'aspect du sang, avaient bâti des hypothèses qui se sont révélées fausses par la suite.

Cruz, un des premiers, a pratiqué ces médullogrammes.

Il y a une discordance frappante entre la richesse du myélogramme en érythroblastes et la pauvreté du sang circulant.

Languillon et Mauze, à la Guadeloupe, et Bonnin et Moretti, ont étudié très complètement ces médullogrammes.

Voici ce que, d'après 10 cas, concluent Languillon et Mauze :

Le myélogramme de l'anémie hypochrome de l'ankylostomiase est caractérisé par une réaction normoblastique intense : de 33 % à 53 %. En moyenne : 43 %.

Dans tous les cas considérés, ils purent observer des modifications très caractéristiques de la lignée érythroblastique-érythrocytaire : augmentation du nombre des proérythroblastes. Alors que le myélogramme des sujets normaux ne présente que 2 % de proérythroblastes, ceux-ci varient chez leurs malades de 4 à 6 % avec une moyenne de 5 %.

Les érythroblastes poly et orthochromatophiles sont également très petits, le noyau très condensé, est entouré d'une mince bande de cytoplasme déchiqueté en partie lysé, prenant mal le colorant, les GR sont très pâles et souvent réduits à un anneau rosâtre (GR en pessaire).

: Du côté des leucocytes granuleux, on est frappé par

l'augmentation très nette des myélocytes et des polynucléaires éosinophiles : 11 % en moyenne.

« L'association de grands proérythroblastes et de petits érythroblastes à protoplasme effiloché et pâle, est très évocatrice d'anémie hypochrome. »

Si à cette association nous ajoutons la présence d'assez nombreux éosinophiles (myélocytes et polynucléaires) nous aurons ainsi schématisé le myélogramme de l'anémie secondaire à l'ankylostomiase.

Bonnin et Moretti de leur côté écrivent : « L'hyperplasie médullaire est développée essentiellement dans la lignée rouge. Il en résulte une inversion du rapport : lignée granulocytaire sur lignée érythroblastique qui normalement de 4 environ tombe chez nos trois malades aux environs de 1 en moyenne.

La formule des érythroblastes est déviée à gauche, les érythroblastes sont très nombreux. Il y a dans l'ensemble une très grande modicité de la réaction éosinophilique » (Ils s'opposent sur ce point à Languillon et Mauzé.)

Les auteurs insistent tout particulièrement sur le fait qu'à aucun moment il n'a été observé de mégalo blastes.

L'absence de parallélisme entre la moelle et le sang est due sans doute à des dérèglements de l'hématopoïèse, et des mécanismes encore mal connus de la cytodiabase.

Nous avons vu que pour Jolly, l'anémie grave à ankylostomes est de type biermérien. D'autres auteurs comme Jolly, qui l'ont cru, se sont appuyés pour cela sur des faits cliniques :

Par exemple la présence d'œdèmes dans l'une et l'autre maladie.

Et surtout sur celle d'une mégalo blastose alors qu'il n'y a là qu'une « regrettable confusion de termes » (Bonnin) : les uns appelant mégalo blastes les seules cellules pathologiques et les autres attribuant aussi ce nom aux grands proérythroblastos.

C'est enfin l'habitat électif du ver : la région duodénale organe producteur du facteur intrinsèque de Castle qui constituait un argument de base.

En réalité, toute anémie de Biermer doit satisfaire au moins aux critères suivants :

1° L'anachlorhydrie gastrique après histamine.

2° La véritable mégalo blastose médullaire.

Déjà, avant la pratique courante de la ponction sternale, W.O. Cruz avait signalé l'absence d'une mégalo blastose dans la moelle.

D'ailleurs, ces anémies sont très peu sensibles à la méthode de Wipple et Castle.

Les protides sanguins.

Le plasma est appauvri en protéines. Le dosage des protides totaux des malades de Bergeret a révélé des chiffres bas : 79, 70, 60 grammes par litre au lieu de 80, 85 grammes chez le noir bien portant.

Zainal et Streef ont recherché les différentes fractions des protéines plasmatiques chez les ankylostomosés et ils nous apprennent ceci :

1° Le pourcentage total des protéines du plasma était nettement diminué chez la plus grande partie de leurs malades (29).

2° La concentration d'albumine était diminuée dans la plupart des cas et chez tous ceux qui avaient des œdèmes.

3° La globuline était augmentée dans la plupart des cas, et tout spécialement quand il y avait œdèmes.

4° La diminution totale du pourcentage des protéines est exclusivement due à la baisse de la sérum albumine.

5° Le rapport albumine sur globuline était nettement baissé dans la plupart des cas et spécialement quand il y avait œdèmes. Presque tous les malades à œdèmes avaient un quotient inférieur à 1. La pression onkologique était abaissée chez la plupart des malades (et chez tous les œdémateux).

Histopathologie.

Nous devons enfin étudier les lésions histopathologiques causées par l'ankylostome au niveau de la muqueuse intestinale. Ces recherches sont peu nombreuses. Il y a peu de décès dus à l'ankylostome seul et d'autre part nous avons plus de descriptions macroscopiques que de descriptions microscopiques.

Bergeret a trouvé chez un enfant de très nombreux ankylostomes fichés dans une muqueuse duodénale d'aspect grisâtre et ecchymotique. L'examen histologique révélait à ce niveau un processus de nécrose atteignant surtout les villosités, avec infiltration de la muqueuse par des polynucléaires et des éosinophiles, quelques abcès en fer à cheval sur la muscularis mucosæ.

La sous-muqueuse montrait une condensation scléreuse avec néoformation capillaire et, dans la couche superficielle, des traînées lymphoplasmocytaires.

La musculature était intacte.

Ce document montre l'existence de lésions inflammatoires chroniques de la muqueuse duodénale ; d'une véritable duodénite.

Le malade qui a fourni à J. Mauzé l'occasion des recherches anatomopathologiques que nous allons maintenant étudier, était mort des suites d'une arthrite grave compliquée.

Une première constatation importante a retenu l'attention. Ce n'était pas le duodénum qui était parasité mais le jéjunum, le premier segment intestinal, restant parfaitement indemne.

Le jéjunum légèrement œdématié présentait sur la muqueuse de petites zones hémorragiques nombreuses et par endroits confluentes, certaines nécrotiques, les villosités paraissaient macroscopiquement abrasées dans cette région..

La localisation essentielle sur le jéjunum n'avait pas été signalée avant lui. Nous savons bien que dans beaucoup de cas d'infestation même moyenne, les parasites que la muqueuse duodénale ne suffit plus à nourrir, émigrent vers le jéjunum, mais l'atteinte jéjunale est alors secondaire à une atteinte grave et concomitante de la portion duodénale.

Rien de tel ici : macroscopiquement et microscopiquement le duodénum est indemne.

Les altérations anatomo-pathologiques portent et sur la celluleuse et sur la muqueuse, les autres éléments : muscularis mucosæ et musculéuse paraissant indemnes.

Les lésions que l'on observe sur la muqueuse sont purement d'ordre traumatique et réactionnel.

Les villosités qui ne sont pas modifiées ni dans leur volume ni dans leur allure générale, ont leur sommet abrasé, dépouillé de la muqueuse qui les recouvre normalement. Cette lésion ne s'étend pas aux espaces intervillaires où la muqueuse restante paraît hyperfonctionner par sécrétion intense du mucus.

En somme, pour reprendre l'image souvent employée du « broulage » de la muqueuse par les parasites, on a l'impression « d'une pelouse tondue en certains endroits, tellement tondue qu'on voit la terre à nu ».

Il va sans dire que ces traumatismes ne sont pas sans réactions de l'organisme, sous la forme d'hypersécrétion de mucus par les cellules restantes, les espaces intervillaires sont comblés de débris cellulaires, de sang et de tissu fibrinoïde qui signe la réaction.

On observe en outre la présence anormalement marquée de très nombreux éosinophiles au niveau de la muqueuse.

On note une suffusion sanguine légère entre les glandes de Lieberkūn qui par ailleurs sont normales quoique en hyperactivité sécrétoire.

La celluleuse présente un véritable état d'angiomatose avec hypervascularisation, des vaisseaux gorgés de sang, à parois épaissies, et enfin on note plus généralement une infil-

tration lymphocytaire d'intensité variable selon les points examinés.

Des études radiographiques ont été aussi pratiquées. Krause et Crilly (1943) ont montré qu'il y avait des altérations dans l'aspect et dans le fonctionnement du grêle.

Yenikoushan et Shedadi (1943) ont vu à la radio l'œdème de la muqueuse duodénale et des déformations du bulbe. Ces déformations sont tout à fait semblables à celles de l'ulcère à la différence qu'il ne s'y trouve évidemment point d'ulcère.

Pathogénie

Ayant passé en revue l'anémie, ses signes cliniques, ses hémogrammes, ses médullogrammes, les lésions histologiques causées par l'ankylostome, nous allons pouvoir maintenant procéder à l'étude des mécanismes pathogéniques responsables de cette atteinte sanguine.

Ces mécanismes invoqués sont les suivants : action d'une toxine sécrétée par l'ankylostome, spoliation sanguine (rôle du faux d'infestation et de la durée de la parasitose) enfin rôle des carences et des affections associées.

PATHOGENIE TOXIQUE

Pour certains elle était prépondérante et même exclusive.

Parizot et Fairize ont parlé d'un ictère hémolytique par diminution de la résistance globulaire.

Pour Simonin, dans sa thèse de Nancy en 1920, l'hyperchlorhydrie et même l'anachlorhydrie gastrique sont dues à des toxines vermineuses. Fulleborn et Eikuth pensent que l'anémie est due à des toxines qui agissent soit par destruction des globules rouges, soit par atteinte du tissu matriciel médullaire.

Mais ces auteurs ne peuvent apporter aucune preuve de la présence d'hémolysines qu'ils ne trouvent pas chez la souris.

Il n'y a pas de pigments ferriques dans les foies de chiens très infestés.

Les globules rouges ont, pour Bonnin et Moretti, une résistance normale.

L'injection à la souris de sérum de chien anémique ne provoque pas d'anémie.

Et les médullogrammes ont montré que la moelle était très riche en érythroblastes et en cellules de la lignée myéloïde.

Nous ne sommes donc pas en présence d'une anémie aplastique par sidération toxique de la moelle.

D'ailleurs cette action toxique hypothétique est encore contrebattue par l'observation suivante : s'il est vrai que le fer ne peut avoir aucune action sur une anémie aplastique, l'anémie à ankylostomes ne répond pas à ce type car aucune anémie ne répond plus vite au traitement ferrique.

Heilig et Visweswar, aux Indes, ont étudié les lésions cardiaques de l'anémie grave ; on avait accusé une toxine de

causer ces atteintes. L'étude porte sur 65 cas d'ankylostomiase sévère, apyrétique et non compliquée par d'autres infections, pendant un traitement antianémique et antiparasitaire.

On pense ordinairement maintenant, comme nous l'avons vu, que les lésions du cœur dans l'ankylostomiase sont dues à l'anémie.

Si cela est vrai, les signes pathologiques du cœur doivent disparaître quand l'état du sang s'est suffisamment amélioré.

Les observations de Heilig prouvent qu'habituellement il en est ainsi.

A tous ses malades il donne le même traitement : des pilules de Bland, 90 grains par jour ; quand l'hémoglobine atteignait 30 %, on leur faisait des injections de gluconate de calcium jusqu'à ce que l'hémoglobine atteigne 40 % ; alors ils étaient déparasités par le tétrachlorure de carbone et l'huile de chénopode.

Les patients n'étaient déclarés vraiment déparasités que lorsque 4 à 6 selles étaient absolument libres de parasites.

Chaque semaine : N.G., taux d'Hb, T.A. et électrocardiogrammes.

Dans 90 % des 65 cas examinés, on notait une graduelle et importante amélioration de l'état du cœur strictement parallèle à l'augmentation des globules rouges et de l'hémoglobine qui se poursuivait ensuite quand on donnait les anthelminthiques. La pointe du cœur qui battait ordinairement dans le sixième espace intercostal rejoignait son emplacement normal ; le souffle systolique du foyer pulmonaire disparaissait aussi, ainsi que le claquement du deuxième bruit.

Dans la plupart des cas, l'œdème disparaissait.

A côté de tous ces cas, six malades restaient à part. C'étaient toutes des femmes. Leur sang s'améliorait aussi rapidement, mais le volume du cœur ne diminuait pas. Les E.C.G. ne s'amélioraient pas, étant même quelquefois plus mauvais à 50 % d'Hb qu'ils ne l'étaient à 15 %. Les signes fonctionnels restaient presque semblables. Mais aussitôt après le déparasitage tous les signes pathologiques disparaissaient : le déparasitage était donc nécessaire chez ces femmes pour améliorer l'état du cœur.

En conclusion : dans la plupart des cas, cette dilatation est probablement due à l'anoxhémie qui suit la baisse sévère de l'Hb puisqu'elle disparaît dans 90 % des cas sans déparasitage, seulement quand l'anémie est traitée par le fer. Mais parce que six malades n'ont vu leur état cardiaque ne s'améliorer qu'après le déparasitage, l'auteur se demande s'il n'y a pas deux facteurs qui jouent : d'abord surtout l'anémie, et ensuite une toxine due aux ankylostomes.

Dans la plupart des cas, cet agent toxique serait neutralisé

quand l'anémie s'améliore, mais dans une minorité de cas cet agent toxique continue à agir quel que soit l'état du sang.

Heilig n'affirme pas que ce soit une toxine, il pense que ce serait plutôt un allergène.

Pour certains auteurs, il se développerait une immunité dans l'ankylostomiase.

Pour Otto et Cort, il est difficile d'expliquer de nombreux faits résultant de l'expérimentation sur les chiens infestés par « *ancylostoma caninum* » autrement que par le développement d'une immunité spécifique résultant des infections répétées mais, quoique cette immunité puisse être hautement protectrice, il n'y a pas d'évidence à ce qu'elle devienne absolue, et elle est soumise à des facteurs tels que l'âge, l'alimentation et l'anémie.

Ils pensent que la résistance avec l'âge est due au fait que les chiens adultes acquièrent plus rapidement l'immunité spécifique que les jeunes chiens.

Chez les chiens fortement débilités par une alimentation carencée ou par l'anémie, le mécanisme qui produit et maintient cette immunité spécifique ne pourrait jouer avec assez d'efficacité pour contrebalancer l'invasion des vers.

Cette immunité serait générale et non locale et causée par des anticorps spécifiques et la présence continue des vers est indispensable pour qu'elle s'établisse.

Les auteurs suggèrent l'hypothèse suivante : les ankylostomiasés sévères ne sont que rarement un effet direct de la présence des vers, mais elles sont dues en réalité à la présence d'ankylostomes chez des sujets sous-alimentés ou débilités de telle sorte que le facteur immunité ne peut se développer.

Pour Chandler aussi, il y a deux phases dans l'immunité des parasitoses intestinales dues aux némalodes : d'abord une immunité générale produite principalement par les produits du métabolisme des larves pendant leur migration et ensuite une immunité locale due au métabolisme des vers adultes dans l'intestin. Chez l'ankylostome, il n'y a pas d'immunité locale : les réactions contre ces vers dépendent d'une immunité générale peu puissante et se développant lentement et ne devenant effective qu'après de longues et continues réinfestations.

Tout ceci n'est qu'hypothèse et de son côté Gelfand dit « qu'il est douteux qu'il y ait une immunisation sanguine dans l'ankylostomiase ».

Pour certains, la sévérité de l'ankylostomiase serait en liaison avec une immunité ou une tolérance du sujet à cette maladie. On a dit que dans quelques cas peu ou pas de signes se voient, malgré une forte infestation et que, vice-versa, dans des cas il y a de gros signes avec peu de vers.

D'après l'aspect clinique, je ne puis me convaincre d'une immunité quelconque.

On a dit aussi que l'immunité était plus développée chez l'indigène que chez l'Européen : je ne l'ai jamais constaté.

Ce n'est pas tant le taux d'infestation qui joue, mais plutôt la valeur alimentaire de la nourriture et les autres maladies surajoutées pour faire des anémies sévères. »

Il faut constater que les arguments des partisans d'une toxine sont uniquement cliniques (ce qui les faisait rejeter par De Langen).

Ces auteurs, en effet, pensent que les premiers signes (nausées, céphalées, léthargie, faiblesse, fièvre) vus au moment de la pénétration des larves dans la peau peuvent être expliqués par une toxine, de même que la température parfois aussi rencontrée.

On mettait encore les œdèmes sur le compte de la toxine, mais les recherches faites par Zainal et Streef, et dont nous avons déjà parlé, leur ont permis de conclure : « L'œdème de l'ankylostomiase est dû à la baisse de la pression osmotique (baisse due elle-même à la diminution de la sérum-albumine) ».

Voilà qui explique clairement par des facteurs physiques et non par un élément chimique jamais réellement mis en évidence la cause de ces œdèmes.

Cliniques encore sont les arguments qui font de la « maladie jaune » de l'Amérique du Sud (dans laquelle il y aurait une coloration orange particulière des légumineux) une conséquence d'une toxine.

Nous avons vu que les altérations cardiaques sont bien dans l'immense majorité des cas expliquées par la baisse de l'Hb.

Clayton Lane, grand spécialiste de l'ankylostome, conclut « l'existence d'une toxine antihématopoïétique n'a pas été prouvée et reste improbable ».

ACTION SPOLIATRICE DE L'ANKYLOSTOME

Nous verrons dans ce chapitre que la spoliation sanguine par les suctions répétées de l'ankylostome et par la perte de sang causée au niveau des ulcérations par les vers, joue un rôle important.

Mais nous essaierons de démontrer que, contrairement aux opinions classiques, ce mécanisme à lui-seul n'est pas capable de causer une anémie importante.

Doubrow et Rousset ont montré que dans l'intestin de l'ankylostome on ne trouvait que des débris de G.R. et des noyaux de globules blancs sans éléments histologiques provenant du grêle.

Auparavant, Loos et les membres de la Commission amé-

ricaine de Porto-Rico, croyaient à tort que les ankylostomes se nourrissaient seulement en broutant la muqueuse duodénale et n'étaient qu'exceptionnellement hématophages.

Pour Garin le ver se fixe à la muqueuse, la sectionne et aspire par suctions le sang répandu incoagulable : nous sommes donc bien en présence d'un vers hématophage.

Ceci est aussi prouvé par les lésions histologiques causées par les vers sur la muqueuse intestinale, comme nous l'avons déjà vu plus haut.

Bonnin et Moretti défendent cette thèse de l'anémie par spoliation :

« Dans nos trois observations, l'examen des diverses données biologiques (bilirubine normale, résistance globulaire normale, chute de la sérum albumine) et celui du médullogramme nous conduisent à admettre une anémie par spoliation sanguine ».

Cette anémie plastique du type hémorragique conduit Bonnin à se demander si le ver est capable de causer une saignée suffisante pour la créer.

L'activité de succion de l'ankylostome du chien a été étudiée par Nishi, Ryo. Wells. Par succion, par rejet par l'anus et par hémorragie au point d'attache, chaque vers entraîne une perte de sang journalière évaluée entre Occ5 et Occ8 (Forster et Landsberg estiment, eux, que cette perte est de Occ1, car si les chiffres de Occ5 et Occ8 étaient vrais, il faudrait pour causer une anémie ordinaire un nombre de vers « ridiculement » petit). Pour une infestation de 500 vers ce serait donc une quantité moyenne de 250 cc. qui serait enlevée quotidiennement à l'individu.

En 1935, Forster et Landsberg ont expérimenté sur des chiens et pour eux : « Les faits sont en plein accord avec l'hypothèse selon laquelle l'anémie à ankylostomes est de nature hémorragique ». Leurs expériences ont été faites sur des chiens infestés artificiellement avec « ancylostoma caninum » et saignés par intervalles. Les échantillons de sang étaient prélevés par ponction cardiaque.

Le total du sang enlevé variait du 1/8 à une fois 1/4 du poids total du corps.

La chute d'Hb était plus grande chez les chiens non infestés. Cela s'expliquerait peut-être par le fait que la moelle rouge est déjà hypertrophiée chez les chiens déjà infectés et qu'ainsi elle est capable de mieux supporter la perte sanguine immédiate.

En soumettant les chiens à des saignées périodiques, il a été possible de déterminer la perte de sang nécessaire pour causer une anémie sévère.

Deux autres groupes d'expérience montrèrent aussi « qu'il n'y a pas de différence essentielle entre l'anémie de la saignée et celle causée par l'ankylostome ».

Les effets de la thérapeutique martiale montrent qu'il est impossible de concilier les guérisons spectaculaires par le fer, avec la croyance à une toxine qui paralyse les centres hématopoïétiques.

Mais il est possible disent les auteurs « que la longue et continuelle saignée des ankylostomes puisse amener comme résultat final la faillite de l'hématopoïèse ».

Cette idée de la spoliation sanguine amenait logiquement tous ces auteurs à penser que l'anémie était directement en liaison avec le nombre de vers hébergés et le temps d'infestation.

Le rapport annuel du président de la Fondation Rockefeller en 1919 dit : « Il y a une relation directe entre le nombre de vers hébergés et l'anémie ».

Ce rapport signale encore qu'à Sao-Paulo au Brésil, en 1914, le taux de l'Hb chez 6 garçons qui hébergeaient plus de 400 ankylostomes était de 63,7 % alors que le taux de l'Hb était de 72,7 % chez 46 garçons qui hébergeaient moins de 75 vers chacun. Le taux normal de l'Hb chez les garçons de cet âge étant de 84 %.

Knowlton a trouvé chez des soldats de la Caroline du Sud qu'il n'y avait pas d'anémie sévère à moins de 500 vers. L'Hb de 33 malades qui avaient chacun moins que ce nombre de vers était de 80 à 90 %.

On a aussi fait jouer un rôle au facteur « durée de l'infestation » : Garin rapporte le cas maintenant classique, de ce mineur qui a expulsé 302 vers et ne présentait aucun signe d'anémie, et il conclut : « Nous savions déjà que les sujets parasités par un petit nombre de vers ne devenaient jamais des malades et que les malades étaient toujours de gros porteurs. Nous voyons dans cette observation que de gros porteurs peuvent ne pas être malades à la condition d'être infestés depuis peu de temps. La grande anémie n'apparaissant chez les porteurs d'ankylostomes que si l'infestation est assez dense et aussi assez ancienne ».

Arango, de la Faculté de Médecine de Bogota, insiste sur la perte de sang de l'intestin au niveau des ulcérations faites par les morsures.

Il semble donc bien, en conclusion, que ce mécanisme joue un rôle, mais à notre avis il n'est pas tout et même il n'est relativement que de peu d'importance à côté du rôle des carences et des maladies surajoutées dans l'apparition de l'anémie.

La spoliation est évidemment facteur d'anémie mais le *primum movens* se trouve ailleurs.

C'est ce que nous allons voir dans le chapitre de la pathogénie carentielle et des maladies surajoutées.

PATHOGENIE CARENTIELLE ET MALADIES SURAJOUTEES

Pour situer la question nous allons commencer, d'abord, par poser quelques questions.

Comment pourrait-on expliquer, si le vers jouait seulement par sa spoliation, que deux sujets hébergeant des nombres voisins d'ankylostomes, ne se comportent pas de la même façon vis à vis de leur infestation ?

Comment pourrait-on expliquer qu'il y ait des porteurs sains d'ankylostomes ?

Comment pourrait-on expliquer que l'ankylostomiasse n'a pas du tout le même aspect dans les pays tempérés et dans les pays tropicaux ? Et que l'ankylostomiasse du blanc soit si différente de celle de l'indigène ?

C'est l'action surajoutée des facteurs dont nous allons parler qui fait que l'anémie à ankylostomes se présente sous deux aspects différents.

Nous allons exposer ce nouveau mécanisme pathogénique dans le cadre de l'ankylostomiasse, et nous verrons que des études générales sur l'anémie prouvent la justesse de ces vues.

D'abord, constatons que Bonnin et Moretti, qui sont résolument partisans de la thèse de la spoliation sanguine, admettent qu'il y a autre chose, puisqu'ils écrivent :

« On peut admettre à l'extrême, qu'avec une richesse suffisante de l'alimentation, l'anémie n'apparaisse pas, malgré une infestation très importante ; par contre, la dénutrition commune chez les peuples tropicaux les rend sensibles à des infestations moindres. »

La commission de la Fondation Rockefeller qui, bien que croyant aussi qu'au nombre des vers est liée l'anémie, fait remarquer que cette relation peut être : « Cachée par la résistance de la personne infectée, la nourriture abondante, le repos et qu'aux Iles Fidji, où il n'y a pas de paludisme, on a comparé l'Hb de deux groupés : l'un sous-alimenté et l'autre non : le premier avait un taux d'Hb : 9,5 % plus bas que le deuxième, les deux groupes avaient le même nombre d'ankylostomes.

Voyons d'abord le rôle des carences.

I) Carences d'apport alimentaire ou exocarences.

A) *CARENCES D'APPORT EN FER.* — Cette carence se voit bien rarement en Europe ou alors dans certains cas bien déterminés : oligosidérémie du nourrisson alimenté au lait de vache exclusif, anémie de la grossesse.

Mais, par contre, elle est fréquente dans les pays tropicaux. C'est l'avis de Cruz, qui dit : « Quoique classiquement

la seule cause de l'anémie à ankylostomes soit l'ankylostome lui-même, cela est en réalité d'une faible importance, car le facteur réel de cette anémie est une alimentation carencée en fer, et la distinction que l'on fait entre les porteurs d'ankylostomes non malades — ankylostomés — et ceux qui sont malades — ankylostomosés — est due aux différences d'alimentation. »

Cruz montre par des diagrammes le rôle capital que joue le fer dans l'alimentation et ceci est en opposition avec le fait que les opinions d'alors (1934) continuaient à tourner autour des deux classiques doctrines : la théorie toxique et la théorie hémorragique.

Pour prouver la pathogénie de cette anémie : il suit cinq cas pendant des périodes variant de 5 à 12 mois. *Ces cinq malades avaient gardé leurs ankylostomes* et le nombre d'œufs variait de 25.000 à 40.000 par gramme de matières.

CAS N° 1 : enfant de 11 ans : alimentation : riz, macaroni, pommes de terre, lait, plus trois grammes de fer réduit par jour. En 5 mois, les G. R. passent de 1.340.000 à 4.820.000 et l'Hb de 13 à 81 %.

CAS N° 2 : même régime, avec en plus : sulfate de fer ammoniacal : 1 gramme par jour ; les G.R. passent de 2.520.000 à 4.700.000 et l'Hb de 20 à 74 % en neuf mois.

Les autres cas : même traitement, mêmes résultats spectaculaires au point de vue G.R. et Hb. Dans ces cas, dit Cruz, après que le sang soit redevenu normal ou proche de la normale, les examens les plus variés ont été pratiqués : ils ont été tous normaux.

Chez ces malades, l'action pathogène de l'ankylostome et les signes subjectifs avaient entièrement disparu : les malades étaient à nouveau aptes à travailler et les enfants à jouer, exactement comme cela se voit dans les cas de parasitisme inoffensif.

Dans cet ordre d'idées, il en vint à fabriquer expérimentalement des porteurs d'ankylostomes et, de cette manière, il a pu élucider le rôle primordial de la nourriture dans la genèse de l'anémie : « Nous n'avons pas essayé de modifier la formule sanguine par des aliments riches en fer. Le résultat négatif d'une telle expérience est facilement compréhensible, car la quantité de fer contenue dans ces aliments n'est en aucune façon capable d'exercer une influence sur le sang. » A son avis, dans l'ankylostomiase, l'organisme est dans un état de déficience martiale, c'est-à-dire que les réserves en fer sont très diminuées ou même épuisées. La quantité de ces réserves est hors de proportion avec le fer contenu dans l'alimentation, d'où la nécessité d'administrer des doses massives de fer et

non pas les milligrammes contenus dans les aliments même les plus riches. On observe ensuite le contraire quand les réserves de fer sont reconstituées et alors les doses nécessaires de fer diminuent progressivement et même des aliments riches en fer suffisent alors à prévenir la rupture de l'équilibre métabolique.

En effet, normalement, le fer existe dans l'économie sous trois formes principales (Thèse de G. Tantot, 1949) :

a) *Le fer hémoglobinique*, qui représente la plus grande partie de ce métal contenu dans l'organisme : 2 gr 30.

b) *Le fer tissulaire*, contenu dans la myohémoglobine et les dépôts hépatiques et spléniques. Le rôle de cette fraction du fer organique est considérable : il intervient dans les processus généraux de la vie cellulaire entrant dans la constitution des catalases, des peroxydases, des hémimes cellulaires, des ferments respiratoires de Warburg. À ce titre, le « fer fonctionnel » est indispensable à la vie.

c) *Le fer sérique*. Le fer se trouve dans le sérum à des doses extrêmement petites, de l'ordre de 50 à 120 γ pour 100 cc ; c'est cependant par son intermédiaire que l'organisme est ravitaillé et en particulier l'hémoglobine. Une hyposidérémie est un test précieux de la carence en fer de l'organisme. Elle conditionne chez un sujet normal par ailleurs, une assimilation accrue du fer alimentaire au niveau du tube digestif et le taux de fer sérique tend à se normaliser.

Par contre, le fer tissulaire est « inviolable », son rôle capital dans les processus biologiques d'oxydation cellulaire lui interdit tout déplacement.

Scott ne parle pas du fer sérique et trouve trois formes de fer :

1° fer de l'Hb circulante,

2° fer stocké dans le foie, la moelle osseuse et la rate, qui peut être converti en Hb si le besoin s'en fait sentir. Cette réserve serait de 1 gr 15 ;

3 fer tissulaire inviolable.

L'hémoglobine ne peut donc utiliser pour sa formation que le fer sérique et une partie du fer des dépôts hépatiques et spléniques ; les ions métalliques associés Cu, Mn, Zn, en permettent l'utilisation intégrale, mais sans jamais pouvoir le remplacer. La source de fer est l'alimentation quotidienne et pour une très faible part le fer provenant de l'hémolyse physiologique.

Les besoins en fer, que l'on peut chiffrer approximativement à 3 mgr par jour, sont en général largement couverts par les différents aliments usuels : l'apport quotidien normal,

en effet, est de 25 à 50 mgr environ. Ainsi se trouvent compensées les pertes sériques normales.

Mais la carence martiale de l'alimentation ne permettra pas ces réserves du métal et alors chaque milligramme d'hémoglobine perdue ne pourra être remplacé et l'anémie apparaîtra.

Dans un autre article sur la pathogénie de l'ankylostomiase, Cruz dit encore : « L'absence de modifications sanguines imputables à l'élimination des parasites intestinaux et la ressemblance de la régénération sanguine causée par le fer, soit avec la présence des vers dans l'intestin, soit après une préalable élimination de ces parasites, sont de très importantes vérifications pour l'explication de la pathogénie de la maladie et tendent à confirmer l'importance essentielle de la déficience en fer dans la détermination des syndromes anémiques. »

Chavaria et Rotter, en 1935, font remarquer que l'anémie à ankylostomes est plus fréquente dans les régions où l'on mange des légumes peu riches en fer à la place de viande plus riche à cet égard. Ils vont même jusqu'à soutenir que l'on peut combattre cette anémie sans déparasiter par la médication martiale.

Même opinion chez Heilig et Viswewar, en 1943 : anémie car il y a mauvaise alimentation. Cette remarque a été faite par tous les médecins anglais des Indes (Napier, entre autres) car celles-ci sont le domaine électif des grandes dénutritions.

Thiagarajah, à Ceylan, examine 1.119 femmes enceintes qui avaient des ankylostomes : 150 seulement avaient un taux d'Hb supérieur à 50 % et il trouve que l'anémie de ces femmes est du type d'anémie par déficience alimentaire en fer.

Andrews, dans le Mississipi, pense que les importantes variations individuelles qu'il constate chez des sujets portant le même nombre de vers sont dues à des différences dans l'alimentation.

Mais Gelfand, en Afrique, s'il voit aussi que l'anémie à ankylostomes du noir présente une déficience en fer, ne pense pas qu'elle soit due à un manque d'apport en fer dans l'alimentation : car Fox et Goldsberg ont montré en 1944 que le maïs, qui fournit une large part de l'alimentation surtout dans le centre et le sud de l'Afrique, est très riche en fer.

Mais, en apparence assez illogiquement, il dit textuellement plus loin :

« C'est chez le blanc d'Afrique que l'anémie à ankylostomes peut être le mieux étudiée, car il ne souffre généralement que d'une maladie à la fois. L'anémie à ankylostomes est relativement rare et quand anémique il y a, elle est légère car (c'est là ce que nous voulons souligner) *cela est dû probablement au fait que son alimentation est assez riche en fer pour que la spoliation sanguine des vers soit compensée par l'absorption du fer des aliments.* »

D'ailleurs, revenant sur les perversions du goût signalées dans l'ankylostomiase, il étudie ainsi la géophagie : celle-ci est pratiquée dans toute l'Afrique. Une étude poussée de la question a montré qu'elle se voit dans la majorité, mais pas dans la totalité des tribus. Et dans les tribus elles-mêmes, c'est une pratique individuelle plus qu'une pratique universelle. Elle est beaucoup plus commune chez les femmes, surtout pendant leur grossesse : elles croient que la terre est favorable à la grossesse et à la lactation. Elles donnent aussi de la terre aux nourrissons et aux enfants pour leur croissance. Chez les hommes, ceux qui en ont mangé y ont pris goût : quelques-uns aiment son goût, d'autres en mangent quand la nourriture, et surtout la viande, est rare et dans les périodes de famine. Beaucoup de ces terres sont riches en sels de fer, calcium, magnésium et sodium. Cela peut donc répondre à un besoin physiologique que de manger de la terre quand l'alimentation est carencée en certains facteurs, comme le fer par exemple.

D'autres faits tendent encore à prouver ce mécanisme de carence alimentaire : ce sont les recherches négatives que nous avons faites à l'hôpital militaire Michel-Lévy, de Marseille, pour trouver des observations d'anémie pure à ankylostomes.

Parmi nos malades noirs ou européens rapatriés des colonies, nombreux étaient les porteurs d'ankylostomes ; mais chez aucun nous n'avons pu trouver d'anémie attribuable à ce ver. C'est, pensons-nous, l'alimentation correctement équilibrée de ces malades qui empêchait l'apparition d'une anémie.

B) *Carences d'apport en protéines alimentaires.* — C'est surtout cette carence qui joue selon Gelfand : le noir ne peut se procurer en quantité suffisante les protéines nobles que l'on trouve dans la viande et qui sont nécessaires à l'hématopoïèse. Cette carence en protéines porterait, selon lui, surtout sur le facteur intrinsèque de Castle.

La déperdition en protéines conditionne aussi l'anémie : l'Hb est en état d'infériorité pour la compétition pour les protéines qui se livre alors. Sa synthèse se ferait aux dépens des protides plasmatiques. Mais c'est la déflation en protéines qui assure la stabilité de la protidémie et offre ainsi le matériel protéique indispensable à la synthèse de l'Hb.

En l'absence d'apport extérieur suffisant, ces protéines en réserve sont abaissées, puis réduites à zéro.

Cette carence joue-t-elle vraiment un grand rôle ? On ne peut l'affirmer, car les essais thérapeutiques tentés par Bergeret avec les acides aminés, avec le plasma humain ou les sérums animaux ne lui ont pas semblé influencer sensiblement la réparation de l'anémie.

2) Carence par viciation du métabolisme du fer.

Cette viciation du métabolisme du fer est aussi due à une endo-carence. Mais celle-ci ne sera facteur d'anémie que parce que l'apport alimentaire en fer et en protéines est insuffisant.

Ces deux facteurs (endo et exo-carences) ajoutent leurs effets.

Clayton Lane, dans un article de *Lancet*, en 1932, frappé par l'importance de la chute du taux de l'Hb, a fait un des premiers jouer un rôle considérable au fer dans l'anémie à ankylostomes. Pour lui, ces anémies qui ne se réparent pas alors que la moelle osseuse semble en parfait état de fonctionnement hématopoïétique, sont telles parce que le taux du fer dans l'organisme est trop bas ; et si l'on n'insiste pas sur l'administration de ce métal, de telles anémies s'éternisent quoiqu'on fasse.

With pense que le fer est essentiel pour que les érythroblastes se transforment en érythrocytes et que l'expulsion du noyau en une fois ou par fragments ne s'effectue que lorsque la charge en Hb atteint au moins 50 %.

En pays tropical, les dosages de fer sérique ont montré une nette diminution (50 à 80 γ au lieu de 125 à 175).

Dans l'ankylostomiase, la moelle est rouge et l'on admet que les normoblastes contiennent autant de fer que dans une moelle normale, mais apparemment deux fois plus de fer (Cruz) est nécessaire pour transformer ce normoblaste en un globule rouge.

3) Carence d'absorption ou entéro-carence due aux lésions de l'ankylostome sur la muqueuse intestinale.

Nous avons déjà vu que l'ankylostome était responsable de lésions intestinales vues à la radio et à l'autopsie. Or, ces lésions siègent dans une zone importante du tractus digestif.

Le métabolisme du fer, constituant essentiellement de l'Hb, se ferait ainsi à l'état normal : quand le fer pénètre dans l'estomac sous quelque forme que ce soit, il est immédiatement ionisé par le suc gastrique et transformé en un sel ferreux qui sera absorbé quand il atteint la partie du duodénum qui est encore acide. Il est alors porté aux normoblastes de la moelle rouge et il y stimule leur activité (ceci est évidemment un schéma très résumé du cycle du fer puisqu'il n'y est pas question du rôle de la ferritine, du stockage dans le foie, etc...).

a) Les lésions intestinales de l'ankylostome sont-elles suffisantes pour empêcher l'absorption du fer ?

C'est possible, encore qu'il soit curieux de constater que chez le malade autopsié par J. Mauze les ankylostomes s'étaient fixés sur le jéjunum, laissant le duodénum parfaite-

ment sain. Or, c'est dans cette zone, comme nous l'avons vu, que se fait l'absorption du fer.

Les autopsies d'ankylostomés sont si rares que l'on peut faire, à titre de pure hypothèse, l'observation suivante : chez les porteurs sains d'ankylostomes, les vers laissent peut-être intacte cette zone d'absorption du fer, empêchant ainsi l'anémie d'apparaître.

b) L'acidité gastrique joue un rôle dans l'absorption du fer. Dans l'ankylostomiase, nous n'avons trouvé qu'une étude de cette question : elle fut faite par Heilig et Visweswar :

On pense, disent les auteurs, que le fonctionnement de l'estomac influence l'état du sang, que la déficience en HCl par exemple empêche l'utilisation du fer des aliments et que l'impuissance de l'estomac à fabriquer le facteur intrinsèque de Castle, qui est nécessaire à la fabrication du facteur antianémique, par sa combinaison avec le facteur extrinsèque, est l'un des principaux mécanismes qui amène l'anémie pernicieuse.

Pratiquement, rien n'est connu au sujet de la corrélation entre l'hématopoïèse et le fonctionnement de l'estomac dans les cas d'anémie à ankylostomes.

Les auteurs étudient cette question sur 51 malades d'hôpital (13 hommes et 8 femmes) ayant une anémie à ankylostomes. On note à l'admission le nombre des GR, le taux d'Hb et l'acidité gastrique.

De ces 51 malades, 37 sont sélectionnés pour de plus amples investigations, car ils sont tous indemnes de maladies surajoutées, sont apyrétiques et ont un taux d'Hb à l'entrée inférieur à 20 %.

Le taux d'Hb, le nombre des G.R., l'acidité gastrique de ces 37 malades sont notés chaque semaine pendant le traitement martial (pilules de Bland : 90 grains) jusqu'à ce que l'Hb atteigne 30 à 40 %. Ce qui ordinairement nécessitait 3 ou 4 semaines. Alors on faisait un traitement antihelminthique.

Ces malades ont été réunis en trois groupes : les achlorhydriques, les hypochlorhydriques, et à la fois les normaux et les hyperchlorhydriques.

Dans le groupe achlorhydrique : les moyennes montraient après 4 à 6 semaines de fer une augmentation d'HCl libre de 0 à 2, l'acidité totale variait de 7 à 10, l'Hb passait de 14 à 39 %. Dans le groupe hypochlorhydrique : après 4 semaines, l'HCl était augmenté de 5 à 6, l'acidité totale restait constante à 15 et l'Hb passait de 16 à 40 %.

Dans le groupe normal hyperchlorhydrique, l'HCl libre restait pratiquement inchangé (variant de 25 à 24), l'acidité totale passait de 36 à 33 et l'Hb montait de 13,2 à 33,7 %.

La comparaison de ces cas avec les résultats obtenus chez

des Hindous sains montre que le pourcentage des ankylostomosés ayant une acidité au-dessous de 20 d'HCl libre, est deux fois plus fort (42 %) qu'il ne l'est chez les sujets normaux (22 %).

Le sang des 37 ankylostomosés fut grandement amélioré par les 4 semaines de traitement martial, mais l'augmentation d'HCl libre était si faible qu'elle ne pouvait avoir un effet sur le fonctionnement gastrique.

L'amélioration du sang dans ces cas est indépendante de l'acidité gastrique, et cette amélioration est plus rapide et plus importante dans le groupe achlorhydrique que dans le groupe normal-hyperchlorhydrique.

Ainsi, la moyenne du taux d'Hb à l'admission était plus basse dans le groupe normal-hyperchlorhydrique (13,22) que dans le groupe hypochlorhydrique (16 %) et le groupe achlorhydrique (14 %).

Après 4 semaines de traitement, l'Hb était plus basse dans le groupe normal-hyperchlorhydrique (33 %) que dans le groupe hypochlorhydrique (40,6 %) et dans le groupe anachlorhydrique (39 %).

Ainsi, ni la production d'HCl libre, ni le pH du suc gastrique sont des facteurs capitaux pour l'utilisation du fer dans l'anémie de l'ankylostomiasse.

Et l'augmentation absolue du taux d'Hb était plus forte dans le groupe anachlorhydrique (25 %) ; elle était à peu près semblable dans le groupe hypochlorhydrique (24,6 %) et seulement de 20,5 % dans le groupe hyperchlorhydrique.

c) Les vitamines :

Les altérations de la muqueuse empêchent peut-être le passage normal dans l'organisme des vitamines.

On a parlé de carence en vitamines du groupe B.

Mac Kenzie, en 1939, avait signalé deux cas d'anémie à ankylostomes avec des œdèmes considérables, que le traitement par vitamines B avait fait fondre très rapidement. La diurèse avait été considérablement augmentée. L'auteur pensait que c'était la spoliation sanguine de l'ankylostome qui enlevait à l'organisme son taux normal de vitamines B.

Mais une telle diurèse après traitement par la vitamine B, ne se voit pratiquement que dans le béri-béri vrai et peut-être était-ce surtout de cette affection que ces deux malades étaient atteints.

D'ailleurs, d'autres essais thérapeutiques par la vitamine B₁ n'ont donné par la suite aucun résultat (Heilig).

La vitamine C, dont on connaît le rôle dans l'hématopoïèse concurrerait, elle, plus vraisemblablement, à la genèse de l'anémie à ankylostomes. Des essais thérapeutiques dans ce sens seraient à entreprendre.

En résumé, les carences dues à un dysfonctionnement du tractus digestif semblent jouer un rôle moins important ou en tout cas moins bien démontré que celui des carences exogènes d'apport alimentaire dans l'apparition de cette anémie.

Nous allons maintenant étudier le rôle des affections surajoutées qui concourent principalement à l'apparition du tableau anémique chez les ankylostomés.

11) Rôle des affections surajoutées.

Lowe et Lancaster étudient, en 1944 : 386 soldats revenant des Iles du nord de l'Australie et porteurs d'infestations légères par *ankylostoma* duodénale et *Necator americanus*.

Ils ont cherché le taux d'Hb et fait la numération globulaire chez 200 malades, le troisième jour, après un traitement antipalustre, et ces résultats ont été comparés avec ceux de 100 malades qui avaient aussi du paludisme mais pas d'ankylostomiase.

De cette comparaison, les auteurs concluent que c'est le paludisme et non les ankylostomes qui abaisse le taux d'Hb (la moyenne de ce taux était de 85 %).

Le seul changement sanguin qu'ils concèdent à l'ankylostome est l'éosinophilie.

En Afrique, les cas où l'ankylostomiase est vue en association avec d'autres maladies, sont beaucoup plus fréquents, chez les noirs, que les cas où l'ankylostomiase est pure.

Elle peut être alors dite « compliquée » et c'est dans ce cas que l'on pourra voir des cas d'anémie grave.

En effet, le paludisme est la maladie la plus commune d'Afrique et l'on peut considérer que le noir est toujours paludéen.

L'anémie du paludisme est variable mais, habituellement, elle est assez légère chez l'adulte qui a acquis une immunité vis-à-vis du paludisme. Chez l'ankylostomose, qui a un paludisme chronique, le degré d'anémie dû respectivement au paludisme ou à l'ankylostome est bien difficile à établir.

Dans de grandes zones d'Afrique, la bilharziose est endémique et dans ces zones les pertes de sang dues à ces parasites doivent être aussi prises en considération.

La dysenterie peut aussi être fréquemment rencontrée associée à l'ankylostomiase.

« En Afrique, l'appellation « d'anémie à ankylostomes » n'est pas correcte, à moins que l'on puisse soigneusement éliminer paludisme, bilharziose, dysenterie chronique, altérations hépatiques, syphilis, tuberculose, et en fait toutes maladies qui puissent atteindre le système hématopoiétique. » (Gelfand.)

En résumé, il ne faut pas, lorsque dans les selles d'un malade gravement anémié, on trouve même en grande quan-

tité des œufs d'ankylostomes, se presser d'en faire une anémie à ankylostomes. Il faudra faire toutes enquêtes pour déceler une autre affection moins apparente et qui pourra peut-être se trouver la cause réelle de cette anémie.

Devant le nombre de porteurs sains bien nourris, et poussé par la constatation que nous avons faite en lisant les travaux sur l'ankylostomiase, que : lorsqu'il y a une anémie grave, elle peut, par des recherches patientes, être rapportée à une autre affection, nous pensons que l'on peut nier à l'ankylostome tout pouvoir de créer à lui seul une anémie grave.

Ce ver prélève une certaine quantité de sang sur l'organisme, mais ses suctions, quand le sujet est bien portant et bien nourri, ne sont pas suffisantes pour permettre à une anémie grave de se déclarer.

Voici, très résumées et portant seulement sur les points qui nous intéressent, huit observations relevées à l'Hôpital Militaire Michel-Lévy de Marseille :

Observations

OBSERVATION I :

LOBOUE. — Entré à l'hôpital 10 jours après son arrivée en France, le 30 août 1950, pour bronchite. Venait de Côte d'Ivoire. Pas de paludisme signalé, mais plusieurs ictères. Ancien dysentérique.

Le 22 septembre 1950 : un examen de selles systématique révèle des œufs d'ankylostomes.

Le 3 octobre 1950, on le déparasite (huile chénopodée, huile de ricin); un examen de selles révèle encore des œufs d'ankylostomes.

Le 11 octobre 1950, encore des œufs d'ankylostomes.

Le 2 novembre 1950, deuxième déparasitage : pas de parasites évacués.

Une numération globulaire et une formule leucocytaire pratiquées à cette dernière date donnent les résultats suivants :

G.R.: 4.900.000 ;

G.B.: 7.000 ;

Hb : 75 % ;

Eosino : 5.

Nous voyons là des ankylostomes découverts par un examen systématique, pas d'anémie importante et les mauvais résultats de la déparasitation.

OBSERVATION II :

Joseph M... — Français rapatrié après 3 ans de séjour en Indochine. A l'examen général : R.A.S., sinon une grosse rate douloureuse ; il est paludéen (plasmodium vivax le 9 février 1950 et à de nombreux autres examens).

Le 14 février 1950 : Numération globulaire et formule leucocytaire :

G.R. 4.200.000 ;

G.B. 7.600 ;

Hb : 80 %.

Le 1^{er} mars 1950, examen de selles : œufs d'ankylostomes. Sorti le 2 mars 1950.

Ici encore, découverte fortuite des œufs et peu d'anémie due sûrement d'ailleurs au paludisme.

OBSERVATION III :

Jean V... — Entré pour hépatite amibienne Rapatrié d'Indochine.

Le 13 octobre 1950 : kystes d'amibes et œufs d'ascaris.

Le 18 octobre 1950, numération globulaire et formule leucocytaire :

G.R.: 3.650.000 ;

G.B.: 8.800 ;

Hb : 80 %.

Il est traité pour son amibiase.

Le 31 octobre 1950 : œufs d'ankylostomes et ascaris.

Le 9 novembre 1950, numération globulaire et formule leucocytaire :

G.R.: 4.330.000 ;

G.B.: 10.000 ;

Hb : 80 %.

Le malade sort en bon état général.

Nous voyons là une nette anémie due à l'amibiase, des ankylostomes sont présents mais ne causent pas d'anémie, puisque le traitement seul de l'amibiase a amélioré la formule sanguine.

OBSERVATION IV :

Viga S., Légionnaire. — Entre le 11 janvier 1950 pour accès palustre et très mauvais état général. 4 ans de service : Maroc, Madagascar, Réunion.

A son entrée, le 11 janvier 1950 : Schizontes de *Præcox*. Il subit alors un traitement anti-palustre.

Le 9 février 1950, numération globulaire et formule leucocytaire :

G.R. : 3.800.000 ;

Hb : 70 %.

Le 11 février 1950 : examen de selles : œufs d'ankylostomes.

Le 12 février 1950 : œufs d'ascaris.

Le 13 février 1950 : déparasitage (huile chénopodée-huile de ricin).

Pas de parasites émis.

Le 14 février 1950 : numération globulaire et formule leucocytaire :

G.R. : 3.000.000 ;

G.B. : 12.000 ;

Hb : 70 %.

Eosino : 3.

Le 27 février 1950 : kystes d'amides, œufs de tricocephales.

Le 27 février 1950 : numération globulaire et formule leucocytaire :

G.R. : 4.300.000 ;

G.B. : 12.800 ;

Hb : 85 %.

Eosino : 6.

Nous voyons ici une nette remontée des G.R., bien que les parasites intestinaux soient encore en place. Ceci parce que le paludisme a été, semble-t-il, guéri (toutes les lames faites ont été négatives et le malade est apyrétique).

OBSERVATION V :

MOKOINGAR. — Originaire de Douala. En France depuis deux ans. Entre à l'hôpital le 26 août 1950 pour un syndrome intestinal (alternatives de diarrhées et de constipation, avec douleurs abdominales). Asthénie. Amaigrissement. Il est aussi porteur de lésions pulmonaires tuberculeuses.

Le 29 août 1950, numération globulaire et formule leucocytaire :

G.R. : 4.700.000 ;

G.B. : 7.800 ;

Eosino : 3.

On soigne sa tuberculose.

Le 1^{er} septembre 1950, examen de selles : œufs d'ankylostomes et de trichomonas intestinalis.

Le 5 septembre 1950, numération globulaire et formule leucocytaire :

G.R. : 5.000.000 ;

G.B. : 11.400.

Eosino : 4.

Une cystoscopie, le 5 septembre 1950, montre : œufs de bilharzies et ulcérations en relief.

On soigne sa bilharziose

Le 21 octobre 1950 :

G.R. : 4.800.000 ;

G.B. : 10.200 ;

Eosino : 20.

Dans cette observation, toujours pas d'anémie, malgré la présence d'œufs d'ankylostomes. Le traitement des deux autres affections suffit à maintenir normale l'image sanguine.

OBSERVATION VI :

Amadou T... — Entre le 1^{er} septembre 1950 pour mauvais état général, essoufflement à l'effort et matité de la base gauche.

Le 2 septembre 1950, numération globulaire et formule leucocytaire :

G.R.: 4.650.000 ;

G.B.: 4.800 ;

Hb : 90 %.

Le 5 septembre 1950 : œufs d'ankylostomes.

Le 23 septembre 1950 : œufs de schistozoma mansonii.

Le 9 octobre 1950 : trichomonas intestinalis, œufs d'ankylostomes.

La numération globulaire est normale à l'heure actuelle. La bilharziose intestinale et l'épisode pulmonaire ont été seuls traités. Pas d'anémie.

OBSERVATION VII :

Diesse T... — Originaire de Tahiti. 4 ans de service en Nouvelle-Calédonie. En France depuis le mois d'avril 1950.

Entré le 23 octobre 1950 pour diarrhée dysentérique.

A son entrée, une rectoscopie a montré les ulcérations typiques de la dysenterie amibienne.

Le 26 octobre 1950 : œufs d'ankylostomes et de tricocéphales.

Le 2 novembre 1950, numération globulaire et formule leucocytaire :

G.B. 4.950.000 ;

G.B.: 6.400.

Hb : 90 %.

Eosino : 22.

OBSERVATION VIII :

Yoto K... — Originaire du Niger, rapatrié par le *Pasteur* après six mois de séjour en Indochine pour bacillose pleuro-pulmonaire. Entre le 3 juillet 1950.

Le 3 août 1950, numération globulaire et formule leucocytaire :

G.R.: 4.840.000 ;

G.B.: 6.000 ;

Hb : 90 %.

Eosino : 2.

Le 4 août 1950 : œufs d'ankylostomes, kystes d'amibes du colon.

Le 13 septembre 1950, numération globulaire et formule leucocytaire :

G.R.: 4.800.000 ;

G.B.: 4.800 ;

Eosino : 7 %.

N'a pas été déparasité, n'est pas anémié.

En résumé voici 8 malades porteurs d'ankylostomes, aucun n'a d'anémie qui puisse être rapportée à ces vers. Ils ne sont même pratiquement pas anémiés car on s'est attaché avant tout à soigner les autres affections dont ils étaient porteurs.

Le cas de Michaël Gelfand, nous paraît tout à fait valable.

Groupe I : Ankylostomiase pure : l'anémie est généralement absente ou alors elle est seulement légère. Rarement elle est modérée ou sévère. Elle est hypochrome et microcytaire.

Groupe II : Ankylostomiase compliquée par d'autres maladies, paludisme, déficiences alimentaires, amibiase, syphilis, tuberculose, etc...

Dans ces cas il est souvent difficile et même impossible d'attribuer l'anémie à l'ankylostome. Le pronostic de ce groupe est plus grave et le traitement souvent décevant.

Nous voyons que ce sont là des opinions qui ne concordent pas avec celles des classiques qui attribuent aux vers le rôle essentiel dans la genèse de l'anémie.

Thérapeutique

Les vues pathogéniques que nous avons exposées et les conclusions auxquelles nous sommes arrivé sont importantes pour la conduite du traitement.

Classiquement, puisque le ver était à l'origine de l'anémie, c'est lui qu'il importait de combattre, les médications antianémiques n'étant considérées que comme symptomatiques et accessoires. Or, pour les auteurs modernes, comme nous allons le voir, c'est avant tout contre l'anémie qu'il faut lutter, la déparasitation n'étant qu'accessoire et même inutile pour certains.

Nous n'irons pas si loin et nous pensons qu'il faut déparasiter, ne serait-ce d'ailleurs qu'au point de vue prophylactique.

Les auteurs étrangers, qui sont les premiers à avoir engagé le traitement de l'anémie de l'anquilostomiase dans cette voie nouvelle, ont été suivis par des médecins coloniaux français comme le prouvent les deux observations de Aubry, Portier, Cabanes, à Alger, et de Bergeret, à Dakar, observations que nous tenons à reproduire ici, car elles illustrent remarquablement l'action élective de la médication martiale.

1° D., Mohamed, journalier agricole, 22 ans, entre à l'hôpital d'Alger pour anémie grave et fébrile évoluant depuis trois ans.

Début insidieux, asthénie, dyspnée d'effort. Ces troubles s'accusent depuis trois mois. De plus, accès fébriles quotidiens peu intenses et troubles digestifs importants.

Après trois mois d'évolution : amaigrissement et grande faiblesse qui amènent l'hospitalisation.

Dans les antécédents : accès palustres ayant cédé à la quinine il y a trois ans et qui n'ont pas réapparu. Rien à l'examen clinique, sinon une splénomégalie modérée et un souffle mésosystolique, tachycardie, hypotension.

Laboratoire : hématozoaires négatifs ; GR : 1.900.000 ; Hb : 25 % ; valeur globulaire, 0,65 ; GB : 36.00 ; éosino : 1 % ; bilirubine directe : 0 gr 006 ; bilirubine indirecte : 3 mgrs.

Malade d'abord soumis à la quinine : était non amélioré. Puis on fait cinq transfusions sanguines de 250 cc.

L'anémie progresse et cette fois : nette éosinophilie qui amène à pratiquer un examen de selles : grand nombre d'œufs d'anquilostomes.

Médullogrammes : réaction macronormoblastique intense, quelques rares myélocytes éosino. R.A.S. par ailleurs.

Alors une cure martiale seule (6 grs de protoxalate de fer) est pratiquée, aucune médication anthelminthique n'est prescrite.

Amélioration très rapide de l'état général.

Après 40 jours de traitement uniquement martial : état transformé : le poids augmente de 3 kgs et température normale. Les globules rouges sont à 3.920.000 ; l'Hb à 80 % ; valeur globulaire = 1 ; globules blancs : 7.600 ; éosino : 20 %.

Dans les selles : œufs d'ankylostomes toujours aussi nombreux.

« L'efficacité de cette thérapeutique paraît pleinement prouvée par cette observation. Et il importe de donner au fer la place essentielle qu'il mérite et non de le considérer comme un traitement accessoire sur le même plan que les autres médications antt-anémiques dont l'efficacité est douteuse ou beaucoup plus faible. »

2° Le malade de Bergeret présentait à son entrée un tableau d'asystolie. Il avait des troubles digestifs et on avait trouvé de nombreux œufs d'ankylostomes dans ses selles.

Le sang était très éprouvé : 1.200.000 GR et 20 % d'Hb. Le myélogramme était normal.

On le déparasite 5 fois (huile de chénopode - huile de ricin) ; les selles contiennent toujours autant d'œufs. Un traitement anti-anémique est commencé avec des extraits hépatiques. Aucun changement sanguin. Deux transfusions de 400 cm³ sont aussi sans effet sur l'état général. Devant la faillite de ce traitement, on administre du protoxalate de fer pendant 5 semaines, à l'exclusion de toute autre médication. On assiste alors à une recoloration rapide des conjonctives, les œdèmes disparaissent, le cœur s'est sensiblement amélioré. Toutefois, le parasitisme intestinal n'a toujours pas disparu. A chacun des examens, les œufs d'ankylostomes sont très faciles à mettre en évidence, donc relativement nombreux.

« Le malade est transformé, on pourrait presque dire qu'il est devenu porteur sain d'ankylostomes. »

Les auteurs étrangers s'accordent à ne pas déparasiter avant que le taux d'Hb ne soit remonté à 30 ou 40 % et même à 50 % pour certains d'entre eux.

L'importance de combattre d'abord l'anémie, disent Heilig et Visweswar, « est prouvée par le fait que les effets toxiques du tétrachlorure de carbone et du tétrachloréthylène n'ont été observés que chez des malades dont le taux d'Hb était au-dessous de 40 %. »

W. O. Cruz écriit, après une étude de 25 cas d'ankylostomiase, qu'« il est confirmé que l'anémie est hypochrome et

microcytaire. Le fer est la seule substance et le seul produit valable pour le traitement. En effet, le tryptophane, l'histidine et la vitamine B furent sans effet, ainsi que le cobalt, le manganèse, l'arsenic, le cuivre et les aliments riches en fer, alors que par le traitement martial, le sang redevient toujours normal ».

Tous ces effets remarquables furent obtenus tandis que les vers étaient laissés dans l'intestin.

A dix cas d'ankylostomiase, Cruz a donné des antihelminthiques mais pas d'autre traitement ; il conclut : « Très peu de modifications sanguines favorables peuvent être attribuées à l'élimination des parasites. »

De leur côté, Hill et Andrews ont remarqué que la convalescence est longue si on fait le déparasitage sans faire le traitement martial. Ils ne donnent aucun antihelminthique jusqu'à ce que le taux d'Hb atteigne 8,5 Gm %.

Les cas de deux frères sont décrits pour illustrer la disparition des signes en relation avec l'augmentation de l'Hb sous l'influence du traitement martial.

Le premier frère avait un taux d'Hb à 2 Gm et 1.360.000 G.R. Après un mois de fer, il avait 9 Gm d'Hb. Après, 2,5 cc de tétrachloréthylène ; il expulse 1.378 vers en trois jours ; deux mois après, son taux d'Hb était à 12 Gm % et ses G.R. à 4.800.000.

Le deuxième frère avait un taux d'Hb à 2,5 Gm % et 1.900.000 G.R. Après 5 semaines de traitement martial : Hb, 10 Gm, et G.R., 3.270.000. Après 2 cc de tétrachloréthylène, il expulse 1.123 vers. Après encore 3 mois de traitement martial, le taux d'Hb était de 12 Gm % et les G.R. à 4.780.000.

Heilig et Visweswar ont signalé des anémies uncinariennes réfractaires au traitement ferrique dans l'état de *Mysore*, mais ces anémies se voient toujours chez des malades qui ont des affections surajoutées dont les plus communes sont le paludisme, les infections du tractus urinaire, de l'oreille et des sinus. Ces affections doivent être traitées à part, si l'on veut que l'anémie de l'ankylostomose réponde au traitement martial. Mais dans l'immense majorité des cas, l'anémie à ankylostomes pure répond vite au traitement martial (chez les Anglais : 90 Grains en pilules de Bland par jour) pourvu qu'aucun vomissement ni aucune diarrhée ne fausse l'action du médicament.

La plupart des auteurs utilisent, à l'heure actuelle, de très fortes doses de fer : 4 à 10 grs par jour.

Les sels ferreux sont plus actifs que les sels ferriques. On se sert de préparations salines minérales. Elles peuvent amener des gastralgies, de la constipation. Il faudra les donner par petites fractions.

Ces préparations sont administrées par voie digestives : la plus efficace.

On peut se servir de sels insolubles : protoxalate de fer, carbonate de fer (pilules de Blaud), sous-carbonate de fer.

Il y a des sels solubles (donnés en sirop), citrate, lactate, sulfate, perchlorure, protoïodure, protochlorure. Les chlorures ferreux sont très ionisables.

Il y a, enfin, des préparations organiques : fer colloïdal, caseinate, peptonate, globinate de fer. Elles sont moins utilisées.

La voie parentérale donne de moins bons résultats : cacydylate de fer, ascorbinate de fer.

Les transfusions seront indiquées dans les cas aigus ou graves mettant la vie en danger.

Azmy Pasha et Zanaty ont fait des essais pour étudier les effets thérapeutiques de petites transfusions sanguines dans l'anémie à ankylostomes, avant et après l'administration du fer. Avant que le fer ait été administré, elles ont un petit et temporaire effet sur l'hématopoïèse, que les vers aient été expulsés ou non. D'un autre côté, après la fin du traitement martial, elles amèneraient un relèvement encore plus haut des taux d'hémoglobine et de globules rouges. Ce serait la première transfusion qui donnerait les résultats les meilleurs.

Pour le déparasitage, quand toutes les précautions auront été prises, on pourra s'adresser : 1° soit à la méthode italienne de Cavagliano : 1 cm³ de chloroforme par 10 kgs de poids (malade pesé à jeun). Ce chloroforme est dissous dans 5 fois son volume d'huile de ricin.

La médication est donnée le matin, à jeun. Elle est recommencée le 3^e et le 5^e jour.

2° Soit à la méthode mise au point par Peu Duvallon :

Didakol, 4grs (à défaut, tétrachlorure de carbone) ;

Essence de chenopodium : 0 grs 40.

Chloroforme : 1 gr 50 ;

Eau : 100 cm³.

Ce mélange sera pris deux jours de suite le matin, à jeun. Le dernier jour : purge saline, deux heures après l'absorption du vermifuge (sulfate de magnésie - sulfate de soude : aa : 20 grammes).

Pendant ces deux jours, alimentation légère possible avec purée, bouillon, légumes, confiture, crème.

Tout ce que nous venons de voir illustre parfaitement la différence qu'il y a entre les deux parasitoses que sont le paludisme et l'ankylostomiase.

Dans la première, si l'on ne combat pas le parasite, l'anémie ne peut être maîtrisée.

Dans la deuxième, au contraire, tout est dans le traitement de l'anémie, le parasite ne venant qu'au second rang.

Conclusions

Les conclusions que nous poserons pourront être les suivantes :

L'anémie de l'ankylostomiase, quand celle-ci est pure, est légère, hypochrome et microcytaire, cédant facilement au traitement martial.

L'ankylostome ne semble pas, par lui-même, capable de causer une anémie grave.

Son action par une toxine est improbable. Les suctions qu'il opère pour se nourrir ne peuvent anémier beaucoup un sujet bien portant et bien nourri par ailleurs.

L'anémie grave n'apparaît que lorsque le sujet est carencé. Les exocarences d'apport alimentaire sont, à notre avis, de loin celles qui jouent le plus, le rôle des endocarences et des entérocarences étant beaucoup moins nettement démontré.

Les affections anémiantes, si communes dans les pays tropicaux, sont elles aussi à l'origine des anémies graves des ankylostomosés.

En bref, l'ankylostome seul n'est pas capable de créer une anémie importante, il ne peut modifier que très légèrement la formule sanguine. :

Les conséquences thérapeutiques en sont : que le déparasitage est secondaire, qu'il faut soigner l'anémie par la médication ferrique avant tout et rechercher soigneusement sa cause, bien souvent, en dehors de l'ankylostome lui-même.

Lu et approuvé
Le Président de Thèse
J. OLMER

Lu et approuvé
Le Doyen
L. CORNIL

Vu et permis d'imprimer

Le Décembre 1950

Le Recteur :
J. BLACHE

Bibliographie

- ACKERT J. E. — Natural résistance to helminthic infection. *Jl. of Parasitologia*, february 1942, vol. 28, n° 1.
- ANDREWS J. — Modern Views on the treatement and prevention of hookworm disease. *Ann. Intern. Med.*, december 1942, vol. 17, n° 6 ; and *Ann. Jl. Trop. Medecine*, sept. 1942, vol. 12, n° 5.
- ARANGO E. G. — Anemia for ancylostomiasis. *Rev. Facultad de Med.*, Bogota, février 1944, vol. 12, n° 8.
- AUBRÏ, PORTIER, CABANNES. — Anémie grave par ankylostomes. Action remarquable du traitement martial. *Algérie Médicale*, février 1948, pp. 103-107.
- AZM S., GAFAF M. — Observations on anaemia in Egypt. *Jl. of Egyptian Medical Association*, sept. 1934, vol. 17, n° 9.
- AZM Pacha, ZANAT A. F. — Iron and blood transfusion thérapy in ancylostoma anaemia. *Jl Trop. Med. and Hyg*, sept. 1939, vol. 42, n° 17.
- BENETAZZO B., GAMBINI G. — Sulla Patogenesi dell ankylostoaemia. *Archivio Italiano di Parasitologia*, giugno 1950.
- BERGERET. — Quelques réflexions sur l'ankylostomiase. *Bull. Médical de l'A.O.F.* (4^e Année), 2^e trimestre 1947.
- BONNIN H., MORETTI G. F. — De l'anémie par ankylostomes. *La Presse Médicale*, n° 10, 18 février 1950, pp. 158-159.
- BONNIN H. & MORETTI C. F. — Médullogramme dans l'anémie à ankylostomes. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 1949, pp. 457-461.
- CAZAL P. — Essai d'une classification rationnelle des anémies. *France Médicale*, août 1950, n° 8.
- CHANDLER A. C. — The nature and mechanism of immunity in various intestinal nématode infection. *Ann. Jl. Tropical Med.*, july 1939, vol. 19, n° 4.
- CORT W. W. & OTTO G. F. — Immunity in hookworm disease. *Rev. of Gastroenterology*, janvier 1940, n° 1.
- CRUZ W. O. — Thérapentica da ankylostomose. *Oswaldo Cruz Hospital*, Rio de Janeiro, juin 1933.
- CRUZ W. O. — Pathogenesis of anaemia in hookworm disease. *Mem. Instit. O. Cruz*, juillet 1934, vol. 28, n° 3.
- CRUZ O. W. — Pathogenesis of anaemia in hookworm disease. *Mem. Instit. O. Cruz*, 1934, vol. 29, n° 2.
- DE LANGEN. — The origin of the anaemia in ankylostomiasis. *Tropical disease Bulletin*, avril 1935, p. 260, vol. 32, n° 4.
- DRE FUS & SHAPIRA. — Le fer sérique. *Le sang*, 1949, n° 6, p. 374. *Encyclopédie Médico-chirurgicale : Les anémies*.
- FORSTER & LANDSBERG. — The nature and cause of hookworm anaemia. *Ann. Jl. Hyg.*, sept. 1934, vol. 20, n° 2. — *Tropical Disease Bulletin*, vol. 32, n° 4, april 1935, p. 259.

- GARIN Ch. — Un cas d'infestation massive par l'ankylostome duodénal sans signes cliniques. *Bulletin de la Société de Pathologie exotique*, 8 déc. 1937, vol. 30, n° 10.
- GELFAND Michael. — The Hookworm infection. *The sick African*.
- HAHN P. F., ROSS J. F. — The utilisation of iron and the rapidity of hemoglobin formation in anaemia due to blood loss. *Jl. Experim. Med.*, juin 1940.
- HARE K. P. — Clinical investigation into anaemia in Assam. *Ind. Jl. Med. Research*, avril 1940, vol. 27, n° 4.
- HEILIG R. — Practical Aspects on general anasarca in hookworm disease. *Indian Med. Gaz.*, sept. 1941, vol. 77, n° 9.
- HEILIG R. — The pathological heart conditions in Hookworm disease and their causes. *Ind. Med. Gaz.*, mars 1942, vol. 77, n° 5.
- HEILIG & VISWESWAR S. K. — Does a Hookworm toxin exist? *Indian Med. Gaz.*, déc. 1943, n° 12.
- HEILIG & VISWESWAR — Iron refractory anaemia in Hookworm disease. *Indian Physician*, août 1942, vol. 1, n° 8.
- HEILIG & VISWESWAR. — Influence of antianemic traitement on the gastric function in Hookworm disease. *Ind. Med. Gaz.*, July 1942, vol. 77, n° 7.
- JOLLY A. — L'anémie pernicieuse progressive et la cachexie aqueuse dans l'uncinariose. *Bull. soc. path. exot.*, tome 29, n° 7.
- JOLLY A. — L'anémie pernicieuse progressive et la cachexie aqueuse dans l'uncinariose. *Bulletin de la Société de Pathologie exotique*, tome 29, n° 8.
- KUCZINSKI-GODARD. — Protein deficiency in Ankylostomiasis. *T.D.B.*, octobre 1940, vol. 37, n° 10.
- LANGUILLON et J. MAUZE. — La ponction sternale dans l'anémie à ankylostomes. *Le sang*, n° 7, 1950.
- LAVIER F. — L'éosinophilie sanguine dans les helminthiases. *Le Sang*, 1944-1945, tome 16, n° 8, pp. 510-528.
- LAVIER G. et L. C. BRUMPT. — L'évolution de l'éosinophilie au cours de l'ankylostomiasis. *Le sang*, tome 16, n° 2, pp. 97-102.
- LOWE T. E. et LANCASTER H. O. — Ankylostomiasis. *Med. Jl. Australian*, avril 1944.
- MAC GREGOR G. A. — Sternal Puncture in Hypochromic anaemia resulting from Ankylostomiasis. *East African Med. Jl.*, may 1944, vol. 21, n° 5.
- MAC KENZIE A. — Deficiency of vitamin B, in Hookworm anaemia. *Lancet*, 20 may 1939.
- MATHÉ G. — Diagnostic et traitement des anémies hypochromes. *Journal des Praticiens*, 5 janvier 1950.
- MAUZE J. — Considérations histopathologiques sur les lésions intestinales relevées dans un cas d'ankylostomiasis du noir. *Bulletin de la Soc. de Path. exotique*, 14 déc. 1948.
- MOHR W. — Worm infestation in germans returning home from Africa. *Sent. Trop. Ztschr*, may 1941, vol. 45, n° 10.
- NAPIER L. E. — Anaemia in Pregnancy in India. *India Jl. Med. Research*, april 1940, vol. 27, n° 4.
- NAPIER, DAS GUYTA — The treatment of Hookworm anaemia. *India Med. Gaz.*, janv. 1941, vol. 76, n° 1.
- OHAMA S. — Degree of infestation among children of the Kabira primary school (Okinawa Prefecture). *T.D.B.*, 1941.

- PEU-DUVALLOU J. — La Maladie ankylostomiasique et son traitement. *Bulletin de la Société Pathologique exotique*, 8 mars 1938.
- RAPPORT du président de la FONDATION ROCKEFELLER de 1919.
- RHOADS et CASTLE. — Observations on the etiology and treatment of anaemia associated with Hookworm infection in Puerto-Rico. *Am. Jl. Hyg.*, sept. 1934, vol. 20, n° 2.
- TANG W. K. et WANG K. — Symptoms oh Hookworm disease. *Chinese Med.*, Jl. oct. 1943, 61 V, 61 A.
- THIAGA RAJAH P. R. — The Aetiology of the Anaemia of Ankylostomiasis in association with mal nutrition durant Pregnancy. *Trans. soc. Med. Officers of eath of Ceylan*, déc. 1942, vol. 12.
- TIMPANO P. — La velocità di sedimentazione dei globuli rossi, la resistenza globulare e il tempo di coagulazione del sangue de gli anchilostomiasici. *Ann. d'Igiene*, 1934.
- VOGEL et RIOU. — Les maladies endémiques, épidémiques et sociales dans les colonies françaises durant l'année 1937. Parasitisme intestinal. *Ann. de Méd. et de Pharm. tropicale*, avril 1939, vol. 37.
- WAR OFFICE ARMY MED. — Ankylostomiasis complicaing other disease. *Dep. Bull.*, n° 47, may 1945.
- WICKRAMASURYA. — Les graves risques de l'anémie à ankylostome pendant la grossesse. *India Med. Gaz.* avril 1935, vol. 42.
- WISSMERT B. — Les facteurs alimentaires de l'hématopoïèse. *La Presse Médicale*, 15 oct. 1949, n° 64.
- ZAINAL, STREEF G. M. — The relation of albumin to Hookworm aedema. *T.D.B.*, vol 37, n° 8, augus 1940.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples, et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'ins'truction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime, si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

